

Montero, María Gabriela

Análisis farmacéutico del fármaco Mirabegrón en vejiga hiperactiva: revisión bibliográfica y presentación de un caso

**Tesis para la obtención del título de posgrado de
Especialista en Farmacia Comunitaria**

Directora: Bertoldo, Pamela

Documento disponible para su consulta y descarga en Biblioteca Digital - Producción Académica, repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC.



Esta obra está bajo licencia 2.5 de Creative Commons Argentina.
Atribución-No comercial-Sin obras derivadas 2.5

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA
Facultad de Ciencias Químicas



**Análisis farmacéutico del fármaco Mirabegrón en Vejiga Hiperactiva: revisión
bibliográfica y presentación de un caso**

**Trabajo Final o Tesis de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad
Católica de Córdoba conforme a los requisitos para obtener el título de
Farmacéutico especialista en farmacia comunitaria**

por

María Gabriela Montero

Córdoba

2020

Director del Trabajo Final

Pamela Bertoldo.

Facultad de Ciencias Químicas.

Universidad Católica de Córdoba

Comisión de Trabajo Final

Nombres y Lugar de Trabajo (preguntar)

ÍNDICE GENERAL

Índice General	v
Índice de Abreviaturas	vi
Índice de Figuras	vii
Índice de Tablas	viii
Resumen	ix
Summary	ix
1. INTRODUCCION	1
2. ANTECEDENTES	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.1 Anatomía y fisiología de la vejiga	3
2.2 Tratamientos	4
2.2.1 Tratamiento farmacológico	5
2.2.2 Tratamientos para higiene y confort	9
2.2.3 Sondas	11
3. OBJETIVOS	12
3.1 Objetivo General	12
3.2 Objetivos Específicos	12
4. DESCRIPCIÓN DEL CASO	13
4.1 Antecedentes del caso	13
4.2 Tratamiento actual	14
4.3 Impacto económico de la utilización del Mirabegrón con respecto a otras terapias y el uso de absorbentes.	16
5. DISCUSIÓN	18
6. CONCLUSIÓN	21
7. BIBLIOGRAFÍA	22

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AMPC Adenosinmonofosfato cíclico

ANMAT Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica

ITU Infección del tracto urinario

INTI Instituto Nacional de Tecnología Industria

LI Liberación inmediata

LP Liberación prolongada

NAFC Asociación nacional para la incontinencia (Siglas en inglés National Association for Continence-)

M Receptores muscarínicos

SVHA Síndrome de vejiga hiperactiva

M2 Sub tipo de receptores muscarínicos con localización 2

M3 Sub tipo de receptores muscarínicos con localización 3

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de propuestas terapéuticas escalonadas para el tratamiento de SVHA ..	2
Figura 2. Órganos que componen el sistema urinario	3
Figura 3. Localización de los receptores que intervienen en la inervación de la vejiga.	4
Figura 4. Propuestas terapéuticas para el tratamiento de SVHA.....	5
Figura 5. Mecanismo de acción de Mirabegrón.....	8
Figura 6. Estructura de un pañal	10
Figura 7. Pesario	11

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Características de ropa interior según tipo de incontinencia.....	Error! Bookmark not defined.
Tabla II. Resumen del caso.	15
Tabla III. Costo de diferentes tratamientos farmacológicos y absorbentes.	16

RESUMEN

Análisis farmacéutico del fármaco Mirabegrón en Vejiga Hiperactiva: Revisión bibliográfica y presentación de un caso.

El síndrome de vejiga hiperactiva (SVHA) se caracteriza por la urgencia urinaria generalmente acompañada de un aumento de la frecuencia diurna y nicturia, en ausencia de infección del tracto urinario (ITU) u otra patología con o sin incontinencia urinaria de urgencia. Esta sintomatología produce una disminución en la calidad de vida. En este caso, la paciente presenta signos y síntomas de SVHA, fue tratada con diversas drogas antimuscarínicas, abandonando sistemáticamente los tratamientos por 10 años. Finalmente, acude a la consulta y se indica Mirabegrón, obteniendo una buena respuesta clínica y una sostenida adherencia al tratamiento, mejorando notablemente su calidad de vida. El costo del Mirabegrón es mayor que otras alternativas terapéuticas, pero debe considerarse como una opción a los antimuscarínicos cuando éstos estén contraindicados, sean clínicamente ineficaces (uso concomitante de absorbentes) o sus efectos adversos sean inaceptables.

Palabras Clave: Mirabegrón, Incontinencia urinaria, Antimuscarínicos, Síndrome de Vejiga Hiperactiva.

SUMMARY

Pharmaceutical analysis of the drug *Mirabegrón* in Overactive Bladder: Bibliographic review and presentation of a case.

Overactive bladder syndrome (OAB) is characterized by urinary urgency generally accompanied by increased daytime and nighttime frequency, in the absence of urinary tract infection (UTI) or other pathology with or without urinary incontinence. This symptomatology produces a decrease in the quality of life of patients. In this case, the patient presents signs and symptoms of OAB and was treated with various antimuscarinic drugs and systematically abandons the treatments for 10 years. When he went to medical consultation, Mirabegron was indicated and she finally obtained a

good clinical response and sustained adherence to treatment, notably improving his quality of life. The cost of Mirabegron is higher than other therapeutic alternatives; but it should be considered an option on antimuscarinics when they are contraindicated, are clinically ineffective (concomitant use of absorbents) or their adverse effects are unacceptable.

Key Words: Mirabegron, Urinary Incontinence, Antimuscarinics, Overactive Bladder Syndrome.

1. INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo se estudia una paciente de sexo femenino de 38 años de edad que presenta signos y síntomas de SVHA, que fue tratada con diversas drogas antimuscarínicas, las cuales no presentaron eficacia por lo que sistemáticamente abandona los tratamientos por 10 años. Finalmente, acude a la consulta y se indica Mirabegrón, obteniendo una buena respuesta clínica y una sostenida adherencia al tratamiento, mejorando notablemente su calidad de vida.

El síndrome de vejiga hiperactiva (SVHA) se caracteriza por la urgencia urinaria generalmente acompañada de un aumento de la frecuencia diurna y nicturia, en ausencia de infección del tracto urinario (ITU) u otra patología con o sin incontinencia urinaria de urgencia. El síntoma de la urgencia, presente en un tercio de los pacientes, es sin duda el que tiene mayor impacto en la calidad de vida de las personas asociándose a limitaciones sociales, sexuales, en las relaciones interpersonales y en la vida laboral. Por lo que, el SVHA se asocia a una elevada carga socioeconómica tanto para los pacientes como para los sistemas de salud y la sociedad.(1,4)

La urgencia hace referencia al deseo miccional de forma repentina e imperiosa, difícil de posponer. La frecuencia miccional aumentada es cuando el paciente supera las micciones al día que son consideradas normales (siete). La nicturia se explica cuando el paciente se despierta en la noche una o más veces para orinar y la incontinencia como a cualquier pérdida de orina precedida de urgencia. (1)

El síntoma de urgencia impacta directamente en los otros síntomas del SVHA ya que genera aumento de frecuencia, reduce el volumen miccional y se acortan los períodos entre micciones. (5)

Para confirmar el diagnóstico de SVHA deben excluirse otras patologías que puedan ocasionar síntomas similares tales como infección urinaria, tumores en la vejiga, obstrucción del tracto urinario inferior o enfermedades neurológicas, entre otras.

Varios son los mecanismos que pueden producir la sintomatología urinaria caracterizada por el aumento de la contractilidad del músculo detrusor hiperactivo en el SVHA, donde los receptores muscarínicos M2 o M3 se encuentran hipersensibles.

Se estima que la prevalencia en la población general del SVHA es de 11,8 %, con tasas igualmente preponderante entre mujeres y varones, se sospecha que la información es inferior a la prevalencia real debido a la reticencia de los pacientes a consultar sobre estos síntomas. La prevalencia se ve aumentada en personas de más de 75 años. (6)

El paciente no tratado puede verse afectado durante las rutinas del hogar, en su salud física y psicológica, la vida social, sexual, y la faz laboral, disminuyendo su productividad. Sin tratamiento, los síntomas pueden comenzar siendo simplemente molestos, pero pueden evolucionar hasta una afección grave e incapacitante.

En Argentina, la prevalencia del SVHA es del 23,4% con predominio de varones sobre mujeres (56,5% vs 43,5%). El 54% del SVHA se manifestó en mayores de 60 años con igual predominio sobre varones, (65%) afectándose a este grupo etario siete veces más que a personas jóvenes.

La manifestación clínica prevalente del SVHA fue la incontinencia de orina (52%) seguida por la urgencia (25%) y la polaquiuria (23%). La incontinencia fue 5 veces más frecuente en mujeres que en hombres y la polaquiuria fue 13 veces más frecuente en hombres que en mujeres. (7)

Las guías clínicas sugieren que el tratamiento del SVHA debe realizarse de forma escalonada, en función de la respuesta terapéutica del paciente. (7, 8,9) Fig. 1.

Síntomas de Paciente con SVHA: Urgencia, Frecuencia urinaria (mayor 7 mic/día) y con o sin Incontinencia de Urgencia

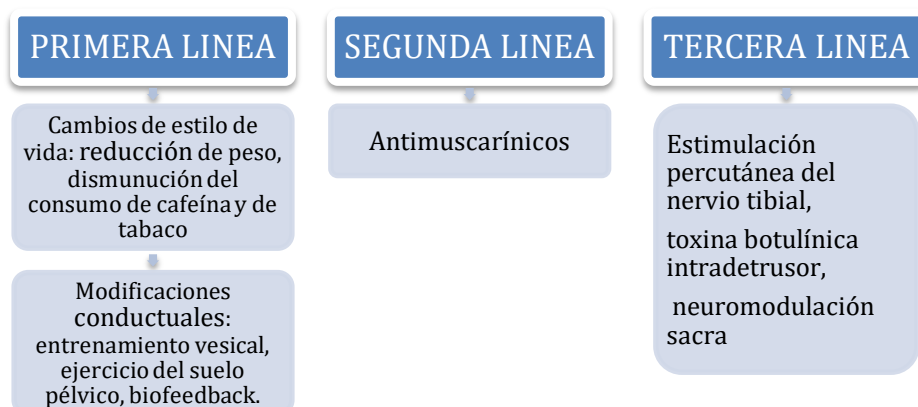


Figura 1. Esquema de propuestas terapéuticas escalonadas para el tratamiento de SVHA

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Anatomía y fisiología de la vejiga.

La vejiga es un órgano hueco del sistema urinario que recepta a través de los uréteres la orina que luego será excretada a través de la uretra. La vejiga está formada por tres capas siendo la más externa una serosa, la intermedia muscular y la interna una mucosa. La capa de músculo liso es en realidad una triple capa que forma el músculo detrusor que al contraerse provoca la micción. Sobre esta capa se localizan los receptores muscarínicos. Fig. 2.

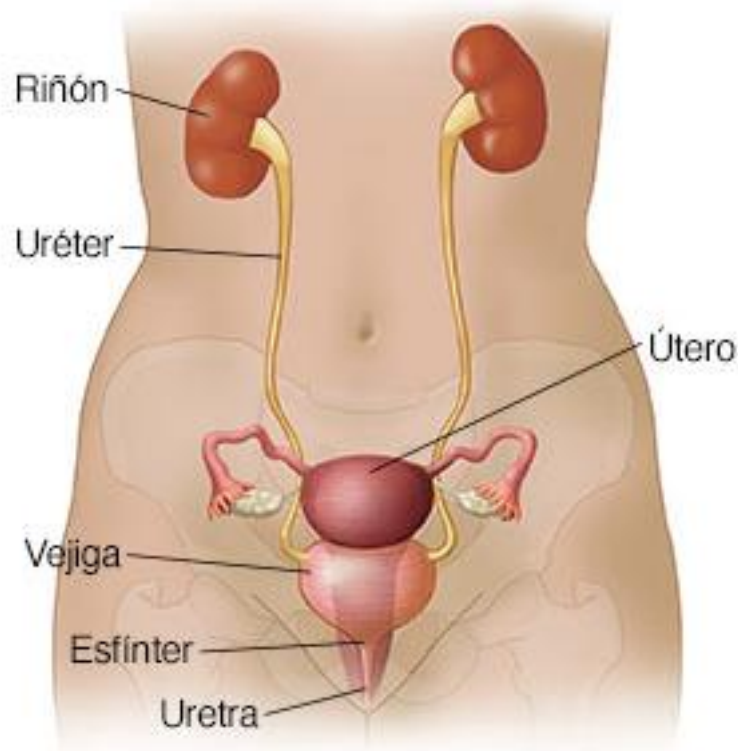


Figura 2. Órganos que componen el sistema urinario

Imagen extraída de <https://www.uv.mx/personal/cblazquez/files/2012/01/Sistema-Urinario.pdf>

Fisiológicamente, existen en las paredes de la vejiga urinaria receptores sensoriales (receptores de estiramiento) que captan la presión y el aumento del volumen de la vejiga. Como consecuencia de esto se producen potenciales de acción que se conducen a través de los nervios pélvicos a los segmentos sacros S-2 y S-3, sensaciones que al enviar el impulso por fibras motoras del sistema nervioso parasimpático, inervan células ganglionares nerviosas localizadas en la pared de la

vejiga encargadas de producir actividad en músculo detrusor de la vejiga. Este arco reflejo se repite durante unos minutos aumentando la presión de la vejiga y se inhibe conscientemente por el cerebro si no se produce la micción. (7)

La acetilcolina liberada en las vías del sistema nervioso parasimpático produce la activación de los receptores M3, responsables de la contracción de la vejiga. Por otra parte, la activación de los receptores M2 produce una reducción del adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) previniendo la relajación.

Los recientes avances en la fisiopatología del SVHA han identificado subtipos de receptores beta adrenérgico (beta 1, 2 y 3) en el detrusor y urotelio. Los receptores beta 3 adrenérgicos son predominantes y se considera que es el subtipo principal implicado en la relajación del detrusor en humanos. Durante la fase de llenado vesical, predomina la estimulación de la función simpática. Se libera noradrenalina de las terminaciones nerviosas, lo que induce predominantemente la activación del receptor beta 3 adrenérgico en la musculatura de la vejiga y, por tanto, la relajación del músculo liso de la misma, mediante aumento de las concentraciones de AMPc. (2,10) Fig. 3.

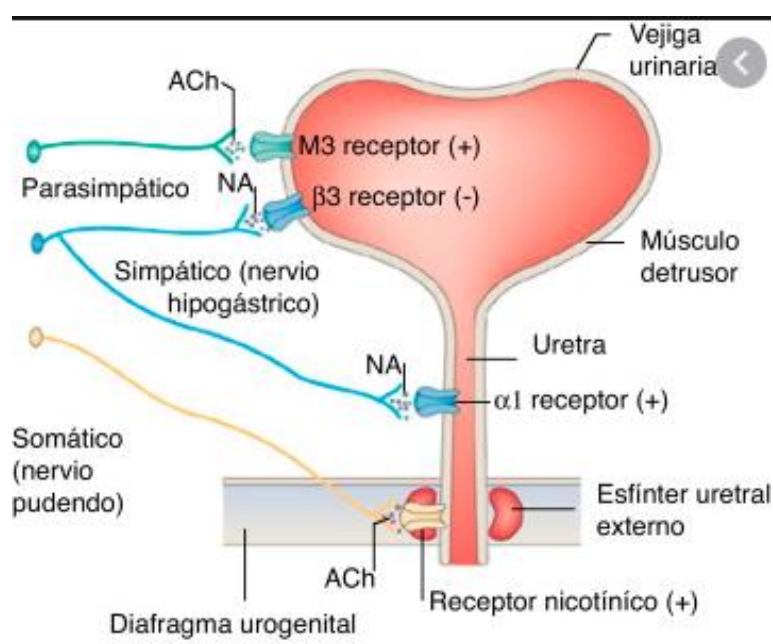


Figura 3. Localización de los receptores que intervienen en la inervación de la vejiga.

Imagen extraída de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S021048061200112X>

2.2 Tratamientos

Como se ha explicado previamente la propuesta terapéutica escalonada ofrece al paciente con SVHA diferentes abordajes para solucionar el problema de salud. El

farmacéutico puede ofrecer su consejo asistiendo a través del tratamiento farmacológico o en la dispensación de productos médicos que mejoren la calidad de vida. En el esquema a continuación se pueden ver las propuestas terapéuticas. Fig. 4

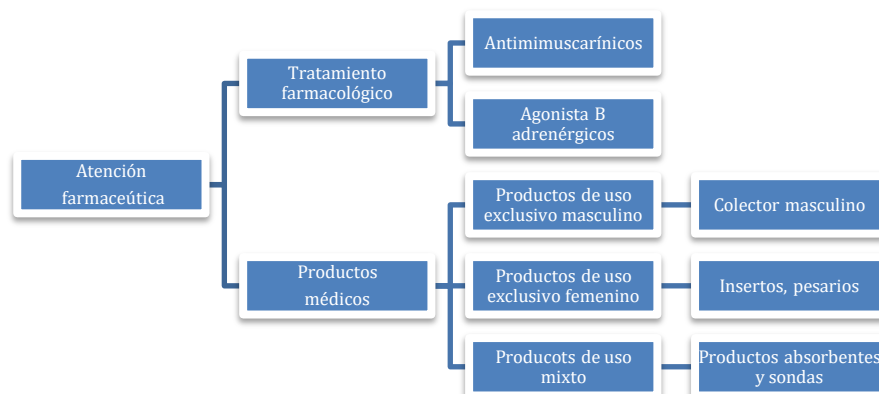


Figura 4. Propuestas terapéuticas para el tratamiento de SVHA

A continuación, se desarrollarán las que pueden ser aplicadas a pacientes de sexo femenino, ya que es el caso de la paciente estudiada.

2.2.1 Tratamiento farmacológico

2.2.1.1 Antimuscarínicos

Los antimuscarínicos son los fármacos de referencia y elección inicial de la terapia para el SVHA. Actúan bloqueando los receptores muscarínicos (subtipos M2 y M3) en la vejiga, que es la vía (parasimpática) que produce la contracción del músculo detrusor de la vejiga.

La adherencia al tratamiento antimuscarínico suele ser baja, debido a la percepción del paciente de falta de eficacia y a los efectos adversos que presentan.

El 60% de abandono del tratamiento se produce en los primeros 6 meses de administración y se debe a la boca seca que es el principal efecto adverso. Para disminuir este síntoma, se recomienda la administración nocturna del fármaco, de esta forma la concentración máxima y, la mayor sequedad de la boca ocurre durante el sueño. Por este motivo, los pacientes toleran mejor las formulaciones de liberación prolongada. (11)

Los antimuscarínicos deben utilizarse con precaución en pacientes adultos mayores o personas con problemas cognitivos ya que este tipo de medicamentos bloquea el neurotransmisor acetilcolina en el sistema nervioso central y periférico pudiendo provocar como efecto adverso, confusión y pérdida de la memoria en personas mayores y riesgo de demencia senil por su uso prolongado.(28)

A continuación, se describen los diferentes fármacos de este grupo utilizados con mayor frecuencia en el tratamiento del SVHA:

Oxibutinina

Es un antimuscarínico que produce un efecto relajante directo en la musculatura lisa de la vejiga reduciendo la frecuencia de las contracciones, aumentando la capacidad de la vejiga y retrasando el deseo inicial de vaciado. La oxibutinina es metabolizada por el hígado formando la N-dietil-oxibutinina que es el metabolito responsable de los efectos adversos, que ocurren en el 80% de los casos, posterior a la administración por vía oral. Los principales efectos adversos son sequedad de la boca, constipación, visión borrosa y, como atraviesa la barrera hematoencefálica, puede provocar alteraciones cognitivas. La dosis recomendada es de 5 mg de dos a tres veces al día, con una dosis máxima de 20mg/día. Por la intolerancia inicial, se recomienda una dosis de 2,5 mg dos veces al día en forma escalonada hasta la dosis completa propuesta o necesaria para los síntomas manifestados por el paciente. Está contraindicado en pacientes con glaucoma, obstrucciones urológicas y gastrointestinales.

Tolterodina

La tolterodina es un agente antimuscarínico, con acción antagonista competitiva sobre los receptores muscarínicos. Efectivo para reducir el número medio de episodios de urgencia cada 24 horas en comparación con placebo. Al igual que oxibutinina, presenta metabolismo hepático con un producto hidroxilado activo. Se presenta en 2 formulaciones farmacéuticas, una de 2 mg de Liberación Inmediata (LI) y otra de 4 mg de Liberación Prolongada (LP). Es bien tolerada y muy eficaz por lo que proporciona buena adhesión al tratamiento, lo que se considera una ventaja, ya que el SVHA es una patología crónica que necesita prolongados períodos de tratamiento.

La opción de LP ofrece ventajas adicionales como la practicidad de tomar el medicamento una vez al día, menor incidencia de boca seca y disminución de episodios de urgencia, por lo que el paciente se adhiere mejor al tratamiento y logra una mejora en su calidad de vida.

La dosis recomendada es 2 mg dos veces al día (LI) y 4 mg una vez al día (LP).

Darifenacina

Es un antimuscarínico de alta afinidad por los receptores M3, favorece el aumento de la capacidad vesical y disminuye las contracciones vesicales. La formulación de liberación prolongada (LP) permite su administración una vez al día, y se formula en presentaciones de 7.5 mg o 15 mg, los efectos adversos comunes son: sequedad de boca, constipación, visión borrosa. (12)

Solifenacina

La solifencina succinato se encuentra formulado en comprimidos recubiertos de 5mg y 10 mg, siendo ésta última la dosis máxima diaria. Presenta una farmacocinética favorable ya que su vida media es larga y permite la administración cada 24 horas, evitando la formulación de liberación prolongada, lo que disminuye considerablemente su costo.

Por ello, fue ampliamente estudiado, demostrando buenos resultados en relación a la reducción de la urgencia, incontinencia, frecuencia, nicturia y aumenta el volumen de las micciones con respecto a placebo, y sus efectos adversos fueron bien tolerados por los pacientes. (5,12)

2.2.1.2 Agonista adrenérgico beta 3

Mirabegrón

Mirabegrón es una nueva opción terapéutica para todos los pacientes con SVHA que no logran mejora de los síntomas con tratamiento antimuscarínico convencional o en los que no está indicado el tratamiento antimuscarínico. Fue autorizada para el tratamiento de la VHA en Japón en 2011 (Betanis), EE. UU y Canadá en 2012 (Myrbetriq), Europa en 2013 (Betmiga) (13) y en Argentina 2014 (Myrbetric). (14)

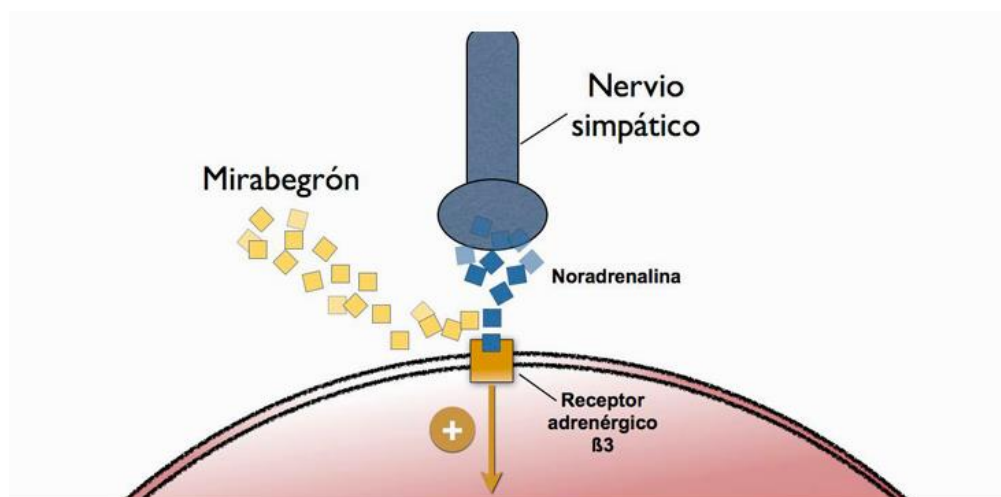


Figura 5. Mecanismo de acción de Mirabegrón

Imagen extraída de: <https://farmacosalud.com/mirabegron-abriendo-expectativas-en-vejiga-hiperactiva/>

Mirabegrón es el primer fármaco de una nueva clase terapéutica en el tratamiento del SVHA. La dosis de mirabegrón es de 50 mg en toma única diaria. Es un agonista potente y selectivo del receptor beta 3 adrenérgico que induce la relajación del músculo liso de la vejiga (músculo detrusor) aumentando las concentraciones del AMPc y mostrando un efecto relajante de la vejiga. (Fig. 5) Aumenta el volumen medio miccional (capacidad de almacenamiento en la fase de llenado) y disminuye la frecuencia de las contracciones no miccionales del detrusor, sin afectar a la presión de vaciado o la orina residual (7), y por consiguiente disminuye el número de episodios de incontinencia y de urgencia. Mirabegrón 50 mg presenta una incidencia de sequedad de boca similar a placebo y significativamente menor que los antimuscarínicos. (15)

No produce los mismos efectos adversos que los antimuscarínicos por ser un fármaco con otro mecanismo de acción.

Los efectos secundarios de mirabegrón están relacionados a su actividad adrenérgica e incluyen elevación de la presión arterial, taquicardia, infecciones del tracto urinario, estreñimiento, dolor de cabeza, dolor de espalda y mareos. Por ese motivo, se advierte que está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada grave (mayor a presión arterial sistólica 180 mmHg o presión arterial diastólica 110 mmHg, o ambos). Se sugiere un exhaustivo control durante el tratamiento con este fármaco en pacientes con hipertensión. (13) Debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y renal. (6)

Sus principales ventajas se deben a que es necesaria una única toma diaria, y a que no presenta los efectos adversos de los antimuscarínicos, lo que permite una alta y

extensa adherencia al tratamiento en el tiempo, necesaria en toda patología crónica.
(5)

2.2.2 Tratamientos para higiene y confort

Un producto médico es todo insumo utilizado para la salud tal como equipamiento, aparato, material, artículo o sistema de uso o aplicación médica, odontológica o de laboratorio, destinada a la prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación o anticoncepción y que no utiliza medio farmacológico, inmunológico o metabólico para realizar su función principal en seres humanos, pudiendo entretanto ser auxiliado en su función, por tales medios. (17) Los productos médicos empleados en la SVHA se detallan a continuación.

2.2.2.1 Productos absorbentes

Los productos utilizados para la higiene y confort de las personas con incontinencia tienen como objetivo absorber el contenido de orina que pueda filtrar debido a la imposibilidad de la persona de llegar a tiempo a la evacuación en el baño y mantenerse seca.

Por el tiempo que pueden estar en contacto con la piel deberían tener características ideales que no causen daño a la misma por la humedad, los componentes de la orina y la fricción por el efecto oclusivo. Sin embargo, pueden generarse lesiones en la piel intacta de las personas que usan productos absorbentes, presentándose riesgo de dermatitis.

Un producto para absorber orina (tanto para el uso de adultos como de niños) es el pañal. El mismo está constituido por diferentes capas como se muestra en la Fig. 6.
(18)



Figura 6. Estructura de un pañal

Imagen extraída de INTI (18)

En función de la seguridad, estos productos no deberían contener ningún tipo de componentes aditivos capaces de dañar la piel del usuario. Aunque algunas agencias internacionales, como la estadounidense *Food and Drugs Administration* (FDA), no regulan estos productos en sí, sino que solicitan que esta información esté disponible para el usuario.

2.2.2.2 Productos de uso femenino exclusivo

Existen algunos productos médicos que se utilizan en caso de incontinencias leves debido a alteraciones anatómicas, por ejemplo, en el caso de prolapsos vaginales (situación que se produce en mujeres de edad avanzada). A diferencia de los productos protectores descritos anteriormente, los pesarios (Fig. 7) están diseñados para levantar el tejido y evitar la presión sobre la vejiga. Se presentan en diferentes formas, aunque el anillo es el más habitual debido a que puede ser utilizado permitiendo a la paciente, de ser necesario, mantener la actividad sexual. El material constitutivo suele ser de silicona. Se presentan en distintos tamaños y se pueden considerar productos seguros, aunque se han identificado algunas complicaciones como lesiones o infecciones y sangrados. (21)



Figura 7. Pesarios

Imagen extraída de <https://es.slideshare.net/drcastillofelipe/pesarios-indicaciones-colocacion-y-cuidados-dr-cesar-n-castillo-felipe>

Otros productos utilizados para la misma finalidad son los tapones uretrales, que tienen como objetivo evitar la salida de orina. Los mismos se deben quitar para realizar la micción. Deben ser recomendados por un médico, aunque no necesitan prescripción para adquirirse. Deben considerarse como medidas de confort provisionales para mejorar la calidad de vida de las pacientes que los requieran, hasta que se trate y se resuelva el problema de base.

2.2.3 Sondas

Las sondas uretrales son productos médicos que se utilizan para la evacuación de orina. Sin embargo, su uso (salvo indicaciones especiales) no debería ser permanente.

(22)

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General:

Analizar el perfil terapéutico del mirabegrón mediante un estudio de caso y realizando una revisión bibliográfica en función del paciente presentado.

3.2 Objetivos Específicos:

1. Describir en el caso-paciente los antecedentes terapéuticos, el tratamiento actual, y la adherencia al tratamiento con el Mirabegrón en función de la satisfacción/efectividad lograda.
2. Analizar el impacto económico de la utilización del Mirabegrón con respecto a otras terapias y productos médicos (absorbentes) necesarios para la mejora de la calidad de vida en el SVHA en función de la revisión bibliográfica realizada para los tratamientos actuales de SVHA.

4. DESCRIPCIÓN DEL CASO

4.1 Antecedentes del caso

Se presenta un paciente sexo femenino, de 35 años de edad, soltera, vive sola en Catamarca quien resuelve su atención sanitaria en la ciudad de Córdoba. Refiere que a los 22 años de edad (**2004**) comenzó con **poliuria y nicturia presentando más de 50 micciones/24 h**. Sin antecedentes patológicos en región uro ginecológicas relevantes, con ecografía renal y vesical normal (buena capacidad, 500cc pre miccional y sin residuo post miccional) y sin ITU, ni otras patologías. Se diagnosticó como ¹**Hiperreflexia con hipersensibilidad y flujo obstructivo**, prescribiéndose tratamiento con **oxibutinina 15 mg, dividido en tres (3) tomas diarias y realización de ejercicios de piso pelviano**.

Inicialmente, obtuvo una buena respuesta al tratamiento, disminuyendo las micciones diarias: 4 o 5 veces por día y 1 o 2 veces durante la noche. A pesar de ello, a los pocos días aumentó la frecuencia de las micciones y comenzó con **enuresis** (micciones mientras duerme), por lo que se le indicaron cambios en el estilo de vida, disminución en la ingesta de líquidos y la incorporación de **Imipramina 10 mg cada 12 hs**, además de la medicación previa. No se evidenciaron mejoras sintomáticas y se manifestaron signos de constipación. Este esquema se mantuvo junto a las indicaciones de tratamiento conductual (disminución de ingesta de líquidos), ejercicios de piso pelviano y sesiones de electro estimulación.

A los 3 años (**2007**), regresó a la consulta con el mismo cuadro, sin reportar mejora alguna. Además, presentó anorgasmia y refirió la necesidad de realizar maniobras de compresión manuales para mejorar la micción, para lo cual se le indicó **solifenacina 5 mg cada 24 horas** y, nuevamente, sin alcanzar mejoría alguna. No obstante, la paciente decidió discontinuar el medicamento. Por la sintomatología presentada (obstrucción miccional) y, tras la confirmación por diferentes estudios, se realizó el **procedimiento quirúrgico** de uretotomía con incisión en el cuello vesical, y **se le indicó tamsulosina 4 mg/día en reemplazo de la terapia farmacológica indicada previamente, para** lograr un cambio favorable en los síntomas reportados por la paciente: dificultad en el inicio de la micción, necesidad de orinar frecuentemente,

¹ Según diagnóstico médico referido por la paciente.

sensación de no vaciar del todo la vejiga y necesidad de levantarse durante la noche para orinar.

A pesar de lo anteriormente indicado, la paciente **no presentó ninguna mejoría** por lo que decidió, voluntariamente, suspender el tratamiento. En ese momento, ella refirió una frecuencia de más de 50 micciones/día acompañadas de dolor en la vejiga.

4.2 Tratamiento actual

Transcurridos diez años (**2017**), la paciente decide volver al médico ya que presentó el mismo cuadro y realizó una nueva consulta a fin de averiguar si se disponía de alguna novedad terapéutica. Como consecuencia, se le indicó **oxibutinina en gel** (1 sobre individual de 100 mg de oxibutinina por día), **sin presentar mejoras**. Frente a la falta de eficacia, se le rota la medicación prescribiéndose **mirabegrón 50 mg/día**, tratamiento que continúa hasta el análisis del caso (**agosto 2018**). La paciente refirió disminución de las micciones de 50/día a 10/día. Inició, además, **electro estimulación tibial**, a fin de relajar el suelo pélvico.

El uso de Mirabegrón produjo un cambio significativo en la sintomatología de la paciente, modificando su calidad de vida de forma notable. La mejoría se mantuvo al realizar la revisión del caso y la paciente continuó con este tratamiento (**agosto de 2018**). No se han manifestado efectos adversos en un año de tratamiento, pudiendo considerarse en este caso seguro para la paciente.

En la tabla II, que se muestra a continuación, se realiza un resumen de los tratamientos a los que fue sometida la paciente a lo largo de 10 años.

Tabla I. Resumen del caso.

Edad de la paciente	Síntomas referidos por la paciente	Tratamiento prescrito	Duración del tratamiento	Resultado	Efectos adversos manifestados
22 años	Poliuria Nicturia	Oxibutinina 15 mg /3 día EPP	Pocos días	Mejora temporal	Enuresis
22 años (2004)	Enuresis	Cambio estilo de vida Ejercicios de piso pélvico Imipramina 10 mg c/12 hs Electro estimulación	3 años	No mejora	Constipación
25 años (2007)	Anorgasmia Maniobras para facilitar micción	Solifenacina 5 mg/día	3 meses	No mejora	Abandona tratamiento
25 años (2007)	Aumenta síndrome obstructivo	Procedimientos quirúrgicos Tamsulosina 4 mg/día	4 meses	No mejora	Abandona tratamiento
35 años (2017)	Poliaquiuria Ansiedad	Oxibutinina gel 100mg/día	10 días	No mejora	-
35 años (2017)	Sin cambios	Mirabegrón 50 mg/día Electro estimulación	6 meses	Mejoría	-

4.3 Impacto económico de la utilización del Mirabegrón con respecto a otros fármacos y el uso de absorbentes en los periodos de fracaso de la farmacoterapia.

En función de la revisión de la bibliografía y las guías clínicas en referencia al tema, se realizó el análisis farmacoeconómico de los tratamientos prescritos según los costos comparativos de los fármacos utilizados en SVHA según concentración, en dosis diaria individual, en dólares (valor dólar: \$57.32), actualizado a agosto de 2019.

En la tabla III, a continuación, se puede observar la comparación entre los valores de los tratamientos con antimuscarínicos y mirabegrón que se prescribieron en la paciente por día, y el costo de los apósitos diarios en los tratamientos en que fracasó la medicación, y el costo total del tratamiento.

Tabla II. Costo de diferentes tratamientos farmacológicos y absorbentes.

Presentación por 30 comprimidos	Costo del envase	Dosis promedio diaria	Costo tratamiento diario	Costo apósitos diarios por incontinencia*	Costo tratamiento total
Oxibutinina 5 mg	U\$S 12.29	1compr/8h	U\$S 1.23	U\$S 1.57	U\$S 2.80
Solifenacina 5 mg	U\$S 32.34	1compr/24h	U\$S 1.08	U\$S 1.57	U\$S 2.65
Solifenacina 10 mg	U\$S 35.71	1compr/24h	U\$S 1.19	U\$S 1.57	U\$S 2.76
Mirabegrón 25 mg	U\$S 40.02	1compr/24h	U\$S 1.33	No	U\$S 1.33
Mirabegrón 50 mg	U\$S 44.18	1compr/24h	U\$S 1.47	No	U\$S 1.47

*Se calculó el uso diario de 3 apósitos por incontinencia. Precio promedio de varios tamaños y formas de apósitos por un día en dólares.

La paciente se atendía de manera particular, ya que no tenía obra social. Los medicamentos, apósitos y productos absorbentes, los solventaba de forma particular.

Como puede observarse, si bien el costo de Mirabegrón por día es mayor a los antimuscarínicos orales, este análisis demuestra que el mirabegrón resultó ser más económico. Esto se evidencia en el hecho de que el tratamiento con los

antimuscarínicos orales no logró el objetivo principal de mejorar la urgencia y frecuencia miccional, necesitando del uso concomitante de apósitos para mantener el confort en su vida diaria. Con el empleo de mirabegrón como tratamiento farmacológico, se logró una mejora en su calidad de vida, por un lado, por la menor incidencia de efectos adversos y por el otro, a la mayor adherencia al tratamiento ya que la paciente obtuvo el efecto buscado. Es importante resaltar que la mejor tolerabilidad al nuevo tratamiento evitó las interrupciones concurrentes del mismo y con ello, la paciente se vio beneficiada, lo que es percibido como una solución y una mejora en la calidad de vida de la misma. (11, 23,24)

5. DISCUSIÓN

En la actualidad, existen varias guías propuestas para el tratamiento del SVHA, las cuales se inician con cambios en el estilo de vida y modificaciones conductuales que, en caso de no ofrecer resultado, se propone iniciar con farmacoterapia comenzando con medicamentos antimuscarínicos.(1,8) Este grupo de fármacos tiene efectos secundarios, tales como, sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y posible deterioro cognitivo (en la población de edad avanzada). La respuesta insuficiente de la terapia antimuscarínica al tratamiento sumado a los efectos secundarios que produce, conduce a la baja adherencia por parte de los pacientes y abandono recurrente del tratamiento

Mirabegrón, es el primer y único agonista de β_3 -AR autorizado en Argentina para el tratamiento del SVHA (a partir del año 2014), que ofrece una alternativa al tratamiento de primera línea en pacientes adultos mal controlados o con intolerancia a los antimuscarínicos. (25) Cabe resaltar que, el uso de Mirabegrón es considerado un modesto aporte terapéutico sobre el tratamiento de SVHA, ya que no presenta mayores ventajas con respecto a los antimuscarínicos y, además, presenta un costo mayor comparado a las otras alternativas terapéuticas analizadas. Sin embargo, teniendo en cuenta la necesidad adicional del uso de apósitos cuando los pacientes son sometidos a los tratamientos con antimuscarínicos el tratamiento con mirabegrón resulta ser, en definitiva, la opción más económica. Por lo tanto, debe considerarse como una opción favorable a los antimuscarínicos cuando éstos estén contraindicados, cuando sean clínicamente ineficaces o cuando sus efectos adversos sean inaceptables. (6)

En la actualidad, la aprobación y los criterios de uso de Mirabegrón para el tratamiento de los síntomas del SVHA, difiere entre países. En los EE. UU, la dosis inicial recomendada es de 25 mg, mientras que, en Europa, la dosis inicial autorizada es de 50 mg, con una especialidad medicinal de 25 mg disponible para pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada. (15) En Argentina, se encuentran las presentaciones de 25 mg y 50 mg, ya que se aplica el mismo criterio que en Europa. (14)

La paciente tratada en 2004, presentaba un cuadro comprendido en los síntomas de SVHA, por lo que fue tratada en primer lugar, con oxibutinina a dosis máxima y

modificaciones conductuales (ejercicios de piso pélvico), tratamiento que, al no resultar efectivo, se le agregaron medidas de cambio en el estilo de vida como ser, disminución en la ingesta de líquidos. Es importante destacar que este esquema no corresponde con los esquemas propuestos en las guías consultadas.(1,8) Además, se indicó imipramina, la cual debe ser administrada con precaución, ya que es un antidepresivo tricíclico de propiedades anticolinérgicas que acentúa los efectos adversos de los antimuscarínicos, como pudo observarse en este caso, produciendo la constipación mencionada por el paciente. (1,8)

Posteriormente, y a pesar de rotar la medicación a solifenacina como una medida recomendada por las guías clínicas (1,8), los resultados no fueron los esperados. Tras la confirmación del diagnóstico obstructivo en el paciente, se decidió la realización de la cirugía correspondiente, pero, tampoco se obtuvo el efecto esperado. Luego, se usó tamsulosina como alternativa terapéutica, la cual está fuera del esquema propuesto actualmente como alternativa a los antimuscarínicos, pero tampoco se obtuvieron mejoras en su calidad de vida. Como resultado de los tratamientos ineficaces utilizados hasta ese momento, la paciente abandona el tratamiento.

Durante los años posteriores, gracias a los avances terapéuticos en el área, se incorpora mirabegrón como alternativa terapéutica a los antimuscarínicos.(2,7,10) Así, cuando la paciente vuelve a realizar la consulta luego de diez años, y dados sus antecedentes de no respuesta a los antimucarínicos, se le introduce Mirabegrón, que tiene un mecanismo de acción diferente, y se produce, finalmente, una respuesta favorable. Al percibir la mejoría, la paciente adhiere en el tratamiento.

A modo de síntesis, podemos resaltar que, en este estudio de caso, se prescribieron, en forma secuencial, oxibutinina, imipramina, solifenacina, tamsulosina y oxibutinina en gel, sin encontrar alivio a los síntomas. Cuando se prescribió mirabegrón 50 mg/día, se observó en la paciente el efecto deseado, disminuyendo las micciones diarias, permaneciendo seca y cómoda, sin necesidad de recurrir al uso de apósitos, que constituyen un costo adicional al tratamiento.

Es importante destacar que, en el presente trabajo, se logró la integración de diferentes contenidos como el seguimiento de un paciente (atención farmacéutica), actualización farmacoterapéutica en el uso de nuevos fármacos (a través de la búsqueda bibliográfica), análisis farmacoeconómico (a través del análisis de tratamientos y productos médicos coadyuvantes).

A diferencia de otros pacientes con SVHA, en este estudio de caso, no-recomendaría el apego al uso de productos absorbentes ya que los mismos serían una opción en

personas de edad avanzada, que no tienen otras opciones terapéuticas y que, a través de estos, pueden lograr una mejora en su calidad de vida. (26)

Es importante resaltar que la paciente de estudio presenta síntomas de SVHA desde edad muy temprana (22 años), con ausencia de otras enfermedades que pudieran atribuir una posible explicación a la misma. (3)

6. CONCLUSIÓN

Mirabegrón, es el primero y único medicamento agonista de receptores beta 3 adrenérgico, aprobado para el tratamiento del SVHA, en los casos donde: los antimuscarínicos no son eficaces, o no es posible su administración por condiciones previas del paciente, o porque producen efectos secundarios indeseables. Este medicamento ofrece una alternativa eficaz al tratamiento de primera línea de antimuscarínicos. Su aporte terapéutico es modesto, pero constituye una buena opción terapéutica para el tratamiento de SVHA, demostrando una buena adherencia por parte del paciente.

En el caso presentado, el Mirabegrón proporcionó una solución eficaz para tratar la sintomatología de la paciente, brindó una mejora considerable de su calidad de vida y, además, representó la opción económica más conveniente.

Nota: Por tratarse de una revisión bibliográfica y análisis de un caso, sin intervención directa sobre el paciente, se resguarda la identidad del mismo como se indica en la ley 26529.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Adot J, Esteban M, Batista J, Salinas J. Guía vejiga hiperactiva de la AEU. Asoc Española Urol [Internet]. 2014;1–64. Available from: <http://www.aeu.es/UserFiles/files/GuiaVejigaHiperactivaAEU.pdf>
2. Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA, McVary KT, Moncada I, Gravas S, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol*. 2018;25(3):196–205.
3. Martínez-Agull E, Ruiz-Cerdá JL, Arlandis S, Rebollo P, Pérez M, Chaves J. Análisis del síndrome de vejiga hiperactiva y de la incontinencia urinaria en mujeres laboralmente activas entre 25-64 años. Estudio EPICC. *Actas Urol Esp*. 2010;34(7):618–24.
4. González-Ruiz de León C, Pérez-Haro ML, Jalón-Monzón A, García-Rodríguez J. Actualización en incontinencia urinaria femenina. *Semergen*. 2017;43(8):578–84.
5. Andersson KE, Choudhury N, Cornu JN, Huang M, Korstanje C, Siddiqui E, et al. The efficacy of mirabegron in the treatment of urgency and the potential utility of combination therapy. *Ther Adv Urol*. 2018;10(8):243–56.
6. Nombela AM, Carretón MJA, Quirós VS, Velézquez CB, Sánchez LJ. Mirabegron, a breakthrough in overactive bladder syndrome? *Farm Hosp*. 2017;41(3):410–22
7. Alcántara Montero A. Novedades en el tratamiento médico de la vejiga hiperactiva. *Semergen*. 2016;42(8):557–65.
8. Patiño Sandoval GA, Sanchez Basto C, Iregui Parra JD, Fernández Bonilla JN. Guía vejiga hiperactiva no neurogénica en adultos. Guía de la Sociedad Colombiana de Urología. *Urol Colomb*. 2016;25(1):62.e1-62.e15.
9. Drake MJ, Nitti VW, Ginsberg DA, Brucker BM, Hepp Z, McCool R, et al. Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *BJU Int*. 2017;120(5):611–22.
10. Alexandre EC, Kiguti LR, Calmasini FB, Silva FH, da Silva KP, Ferreira R, et al. Mirabegron relaxes urethral smooth muscle by a dual mechanism involving beta3 -adrenoceptor activation and alpha1 -adrenoceptor blockade. *Br J Pharmacol*. 2016

Feb;173(3):415–28.

11. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ruiz-Torrejón A, Saez M, Coll-de Tuero G, Sánchez L. Estudio observacional retrospectivo multicéntrico de pacientes con vejiga hiperactiva en tratamiento con mirabegrón y oxibutinina en condiciones de práctica clínica habitual. *Semergen*. 2017;43(4):277–88.
12. Cesar P, Palma R. Vejiga hiperactiva: nuevos horizontes en el tratamiento farmacológico Overactive Bladder: New Horizons in Pharmacological Treatment. 2016;81(1):19–23.
13. Sharaf A, Hashim H. Profile of mirabegron in the treatment of overactive bladder: place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11:463–7.
14. ANMAT. Disposición 5104 ANMAT. 2014. p. 48.
15. Rossanese M, Novara G, Challacombe B, Iannetti A, Dasgupta P, Ficarra V. Critical analysis of phase II and III randomised control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a beta(3)-adrenoceptor agonist (Mirabegron) for overactive bladder (OAB). *BJU Int*. 2015 Jan;115(1):32–40.
16. Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, Bowditch S, Fatoye F, Guelfucci F, et al. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol*. 2017 Sep;72(3):389–99.
17. Disp ANMAT 2318/2002 Definiciones N°13consultado 14 de junio 2020 en:http://www.anmat.gov.ar/trazabilidad_pm/glosario.asp
18. Inti división papel y celulosa. https://www.youtube.com/watch?time_continue=355&v=1MRtJvSC8c&feature=emb_title
19. Productos higiénicos descartables de uso externo o intravaginal Resolución Nro.288/199. <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/ProductosMedicos/Resolucion288-1990.pdf>
20. Quality performance standards of disposable adult absorbent products National Association for continence council on absorbent products https://www.ics.org/Abstracts/Publish/180/000316_poster.pdf
21. J. Lopez-Olmos .Lesiones vaginales por pesario. Estudio de casos y revisión de la

- literatura Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia 2012. Vol 40(4) 146-153
DOI: 10.1016/j.gine.2012.04.001. <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-lesiones-vaginales-por-pesario-estudio-S0210573X12000469>
22. MedlinePlus. Información de salud para usted. Productos para la incontinencia urinaria. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003973.htm>
 23. Arlandis-Guzmán S, Brenes-Bermúdez F, Jiménez-Cidre MA, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C, Mora AM, et al. [Cost effectiveness of Mirabegron and antimuscarinic drugs in patients with hiperactive bladder.]. Arch EspUrol [Internet]. 2018;71(10):809–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30560796>
 24. Nazir J, Maman K, Neine ME, Briquet B, Odeyemi IAO, Hakimi Z, et al. Cost-Effectiveness of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Agents for the Treatment of Adults with Overactive Bladder in the United Kingdom. Value Heal [Internet]. 2015;18(6):783–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.011>
 25. Thiagamoorthy G, Kotes S, Zacche M, Cardozo L. The efficacy and tolerability of mirabegron, a beta3 adrenoceptor agonist, in patients with symptoms of overactive bladder. TherAdv Urol. 2016 Feb;8(1):38–46.
 26. Mora E, Muñoz N. Productos sanitarios para la incontinencia urinaria. Estudio de necesidades desde la oficina de farmacia. Of 2009. Vol 28 (7)94-99. Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-productos-sanitarios-incontinencia-urinaria--X0212047X09453557>
 27. Palma T, Raimondi M, Souto S, Fozzatti C, Palma P, Riccetto C. Correlación entre la edad y los síntomas de vejiga hiperactiva en mujeres jóvenes en Brasil [Correlation between age and overactive bladder symptoms in Young women in Brazil]. Actas Urol Esp. 2013; 37(3):156-161. doi:10.1016/j.acuro.2012.07.009
 28. Coupland CAC, Hill T, Denning T, Morriss R, Moore M, Hippisley-Cox J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. JAMA Intern Med. 2019;179(8):1084–93.